



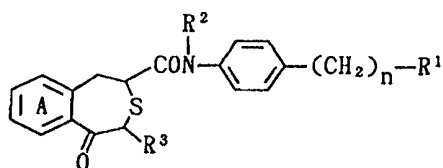
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 417/12, 495/04, A61K 31/55</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/08018</p> <p>(43) 国際公開日 2000年2月17日(17.02.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04269</p> <p>(22) 国際出願日 1999年8月6日(06.08.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/225065 1998年8月7日(07.08.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 安間常雄(YASUMA, Tsuneo)[JP/JP] 〒567-0011 大阪府茨木市高田町20番5号 Osaka, (JP) 牧野治彦(MAKINO, Haruhiko)[JP/JP] 〒666-0251 兵庫県川辺郡猪名川町若葉1丁目17番地の8 Hyogo, (JP) 森 亮(MORI, Akira)[JP/JP] 〒661-0033 兵庫県尼崎市南武庫之荘3丁目32番地の1 Hyogo, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 朝日奈忠夫, 外(ASAHINA, Tadao et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前の公開 ; 補正書受領の際には再公開される。</p>	

(54)Title: BENZOTHIOPIN DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION OF THE SAME AND USES THEREOF

(54)発明の名称 ベンゾチエピン誘導体、その製造法および用途



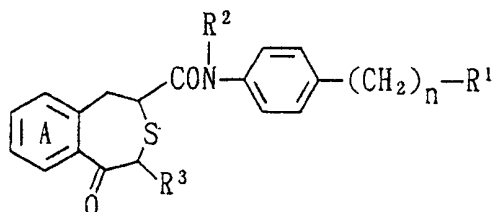
(1)

(57) Abstract

Compounds represented by general formula (I) or salts thereof, which exhibit osteogenesis- and chondrogenesis-accelerating effects and are thus useful as drugs; and prodrugs of both: wherein A is an optionally substituted benzene ring; R¹ is an optionally substituted nonaromatic heterocyclic group; R² and R³ are each hydrogen or optionally substituted hydrocarbyl; and n is an integer of 0 to 3.

(57)要約

骨形成促進作用、軟骨形成促進作用を有し医薬として有用な、式



[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R²およびR³はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、nは0～3の整数を、それぞれ示す。]で表わされる化合物またはその塩およびそれらのプロドラッグを提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア			TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン				
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PL	ポーランド		
DK	デンマーク	KR	韓国	PT	ポルトガル		
				RO	ルーマニア		

明細書

ベンゾチエピン誘導体、その製造法および用途

技術分野

- 5 本発明は、骨形成促進作用、軟骨形成促進作用を有するベンゾチエピン誘導体、その製造法およびそれを有効成分として含有してなる医薬組成物に関する。

背景技術

- 10 骨疾患は、骨の量的減少がある程度以上になって、そのために何らかの症状または危険を起こしている病的状態あるいは疾患である。例えば、骨疾患の一つである骨粗鬆症の主要症状は脊椎の後彎、腰背骨ならびに椎体、大腿骨頸部、橈骨下端、肋骨、上腕骨上端等の骨折である。骨組織では、常に骨形成と骨吸収による骨破壊とがバランスを保ちながら繰り返されており、骨形成では骨芽細胞が、骨吸収では破骨細胞が中心的な役割を担っている。

- 15 その骨形成と骨吸収による骨破壊とのバランスがくずれるとき、骨の量的減少を伴う。従来、骨粗鬆症の予防治療薬としては、エストロゲン剤、カルシトニン、ビスホスホネート等の骨吸収抑制物質が主に使用されてきた。しかしながら、これらの骨吸収抑制剤を投与する場合、投与対象が限定されたり、効果が不確実である場合もあり、十分な効果が得られていない。

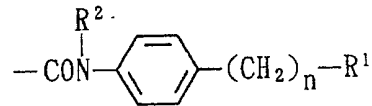
- 20 これまでにベンゾチエピン誘導体が骨形成促進作用を有していることが報告されている（特開平3-232880号公報、特開平4-364179号公報、特開平8-231569号公報）。

- 25 骨形成促進作用、軟骨形成促進作用を有し、しかも、経口剤として安定性、吸収性、体内利用率等が、より優れた骨疾患や軟骨疾患の予防・治療薬の開発が望まれている。

発明の開示

本発明者らは、ベンゾチエピン誘導体を種々合成し、その生物学的活性や薬理

学的挙動につき鋭意研究したところ、ベンゾチエピン骨格の2位に式

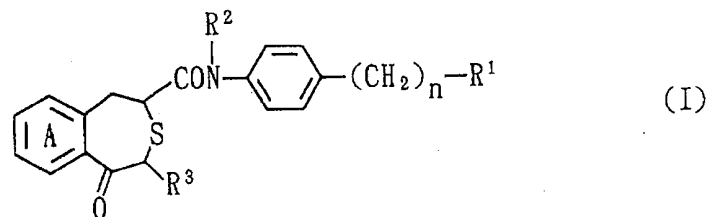


5

[式中、 R^1 は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 R^2 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、それぞれ示す。]で表わされる基を有する化合物が、すぐれた骨形成促進作用、軟骨形成促進作用を有し、
10 しかも経口吸収性に優れていることを見いだした。本発明者らは、これらの知見に基づき、さらに研究した結果、本発明を完成した。

本発明は、(1)式

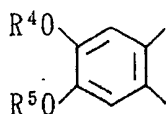
15



[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^1 は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 R^2 および R^3 はそれぞれ水素原子または置換基
20 を有していてもよい炭化水素基を、 n は0~3の整数を、それぞれ示す。]で表わされる化合物(I)またはその塩、

(2) 環Aが、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、式： $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$ (式中、 m は1~4の整数を示す)で表わされるアルキレンジオキシ基および C_{1-10} アルキルチオ基から選ばれる1ま
25 たは2個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり、 R^2 および R^3 がそれぞれ水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはフェニル基である上記(1)項記載の化合物、

(3) 環Aが、式



5 [式中、R⁴およびR⁵はそれぞれ水素原子またはC₁₋₁₀アルキル基を示すかまたはR⁴およびR⁵が一緒になってC₁₋₄アルキレン鎖を形成してもよい。]で表わされる基であり、R²およびR³がそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基である上記(1)項記載の化合物、

(4) R¹で表わされる置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における芳香族複素環基が、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5~6員非芳香族複素環基である上記(1)項または(3)項記載の化合物、

10

(5) 5~6員非芳香族複素環基が、少なくとも1個の窒素原子を含む5~6員非芳香族複素環基である上記(4)項記載の化合物、

(6) 5~6員非芳香族複素環基における5~6員非芳香族複素環が、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、チオモルホリンまたはモルホリンである上記(5)項記載の化合物、

15

(7) R¹で表わされる置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における置換基が1~3個のハロゲン原子、ヒドロキシもしくはオキソ、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アシル、アミノ、モノーもしくはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル、カルボキシまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルである上記(1)項記載の化合物、

20

(8) R²が水素原子であり、R³がC₁₋₃アルキル基であり、R⁴およびR⁵が一緒になってC₁₋₂アルキレン鎖を形成する上記(3)項記載の化合物、

25

(9) R²およびR³がそれぞれ水素原子であり、R⁴およびR⁵がそれぞれC₁₋₃アルキル基である上記(3)項記載の化合物、

(10) N-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テト

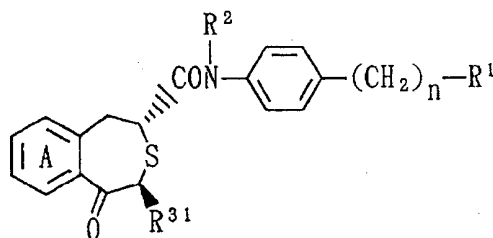
ラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド、

N-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド、もしくは

N-[4-(2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドまたはそれらの塩、

(11)式

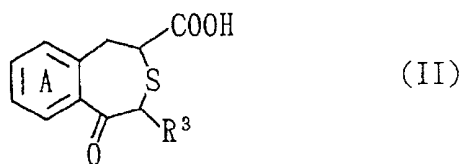
10



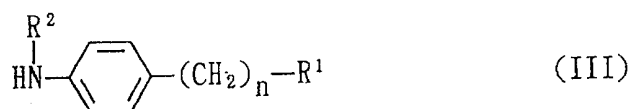
15 [式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R²は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、R³¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を、nは0~3の整数を、それぞれ示す。] で表わされる光学活性化合物またはその塩、

(12)式

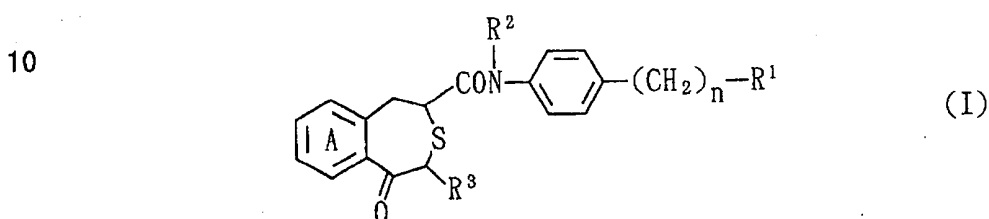
20



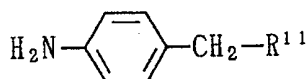
25 [式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R³は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、それぞれ示す。] で表わされる化合物 (II) もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩と、式



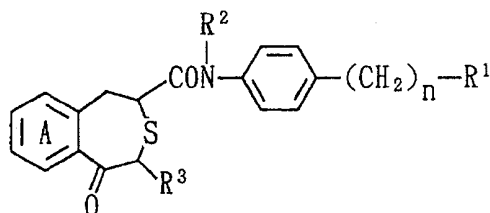
- 5 [式中、 R^1 は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 n は0～3の整数を、それぞれ示す。]で表わされる化合物(III)もしくはそのアミノ基における反応性誘導体またはそれらの塩とを反応させることを特徴とする式



- 15 [式中の各記号は前記と同意義を有する。]で表わされる化合物(I)またはその塩の製造法、
(13)式



- 20 [式中、 R^{11} はピロリジニル、ジオキソピロリジニル、ピペリジニル、モノもしくはジオキソピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、1-メチル-ジオキソイミダゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソテトラヒドロイソチアゾリジニル、モノもしくはジオキソオキサゾリジニルまたはジオキソオキサジアゾリジニルを示す。]で表わされる化合物(III')またはその塩、
(14) 上記(1)項記載の化合物のプロドラッグまたはその塩。
(15)式



5

[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^1 は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 R^2 および R^3 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 n は0～3の整数を、それぞれ示す。]で表わされる化合物(I)またはその塩を含有してなる医薬組成物、

- 10 (16) 骨形成促進剤である上記(15)項記載の医薬組成物、
 (17) 骨疾患の予防・治療剤である上記(15)項記載の医薬組成物、
 (18) 骨折の予防・治療剤である上記(15)項記載の医薬組成物、および
 (19) 軟骨疾患予防・治療剤である上記(15)記載の医薬組成物である。

- 前記式において、環Aで示される置換基を有していてもよいベンゼン環における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、アシル基、モノーまたはジールコキシホスホリル基、ホスホノ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよい芳香族複素環基が用い
 15 られ、これらの置換基は同一または異なって1ないし4個、好ましくは1ないし
 20 2個、ベンゼン環上に置換していてもよい。

該「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が用いられる。

- 該「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、好ましくは炭素数1～10のアルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロ
 25 ピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシル等)及び炭素数3～7のシクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロ

ヘキシルまたはシクロヘプチル等)等が用いられ、これらは、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ヘキシルオキシ等)、モノーまたはジ- (炭素数1~6のアルコキシ)ホスホリル基(例えば、メトキシホスホリル、エトキシホスホリル、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリルなど)、ホスホノ基等で1~3個置換されていてもよい。

置換されたアルキル基の具体例としては、例えばトリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、メトキシエチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、2, 2-ジエトキシエチル、2-ジエトキシホスホリルエチル、ホスホノ基、ホスホノメチル等が挙げられる。

該「置換されていてもよい水酸基」における置換された水酸基としては、例えばアルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、アリールオキシ基等が用いられる。該「アルコキシ基」としては、好ましくは炭素数1~10のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシまたはノニルオキシ等)及び炭素数4~6のシクロアルコキシ基(例、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシ等)が用いられる。該「アルケニルオキシ基」としては、好ましくは炭素数2~10のアルケニルオキシ基、例えばアリルオキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシまたは2-シクロヘキセニルメトキシ等が用いられる。該「アラルキルオキシ基」としては、好ましくは炭素数6~19のアラルキルオキシ基、さらに好ましくは炭素数6~14のアリール-炭素数1~4のアルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等)が用いられる。該「アシルオキシ基」としては、好ましくはアルカノイルオキシ基、例えば炭素数2~10のアルカノイルオキシ基(例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、n-ブチリルオキシ、ヘキサノイルオキシ等)が用いられる。該「アリールオキシ基」としては、好ましくは炭素数6~14のアリールオキシ基(例、フェノキシ、

ビフェニルオキシ等) が用いられる。これらの基はさらに、例えば前記したハロゲン原子、水酸基、炭素数 1~6 のアルコキシ基、モノーまたはジ- (炭素数 1~6 のアルコキシ) ホスホリル基等で 1~3 個置換されていてもよい。置換された水酸基の具体例としては、例えばトリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ジフルオロメトキシ、2-メトキシエトキシ、4-クロロベンジルオキシ、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エトキシ等が挙げられる。

該「置換されていてもよいメルカプト基」における置換されたメルカプト基としては、例えばアルキルチオ基、アラルキルチオ基、アシルチオ基等が用いられる。該「アルキルチオ基」としては、好ましくは炭素数 1~10 のアルキルチオ基 (例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等) 及び炭素数 4~6 のシクロアルキルチオ基 (例、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等) が用いられる。該「アラルキルチオ基」としては、好ましくは炭素数 7~19 のアラルキルチオ基、さらに好ましくは炭素数 6~14 のアリール-炭素数 1~4 のアルキルチオ基、例えばベンジルチオまたはフェネチルチオ等が用いられる。該「アシルチオ基」としては、好ましくはアルカノイルチオ基、例えば炭素数 2~10 のアルカノイルチオ基 (例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、n-ブチリルチオ、ヘキサノイルチオ等) が用いられる。これらの基はさらに例えば、前記したハロゲン原子、水酸基、炭素数 1~6 のアルコキシ基、モノーまたはジ- (炭素数 1~6 のアルコキシ) ホスホリル基等で 1~3 個置換されていてもよい。置換されたチオール基の具体例としては、例えばトリフルオロメチルチオ、2, 2, 2-トリフルオロエチルチオ、2-メトキシエチルチオ、4-クロロベンジルチオ、3, 4-ジクロロベンジルチオ、4-フルオロベンジルチオ、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルチオ等が挙げられる。

該「置換されていてもよいアミノ基」における置換されたアミノ基の置換基としては、前記した炭素数 1~10 のアルキル基、炭素数 2~10 のアルケニル基 (例、アリル、ビニル、2-ペンテン-1-イル、3-ペンテン-1-イル、2-ヘキセン-1-イル、3-ヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセニル、2-シ

- クロペンテニル, 2-メチル-2-プロペン-1-イル, 3-メチル-2-ブテン-1-イル等), 炭素数6~14のアリール基または炭素数7~19のアラルキル基が1または2個同一または異なって用いられ、これらの置換基は前記したハロゲン原子, 炭素数1~6のアルコキシ基, モノ-またはジ- (炭素数1~6のアルコキシ)ホスホリル基, ホスホノ基等で置換されていてもよい。置換されたアミノ基の具体例としては、例えばメチルアミノ, ジメチルアミノ, エチルアミノ, ジエチルアミノ, ジブチルアミノ, ジアリルアミノ, シクロヘキシルアミノ, フェニルアミノまたはN-メチル-N-フェニルアミノ, N-メチル-N-(4-クロロベンジル)アミノ, N, N-ジ(2-メトキシエチル)アミノ等が挙げられる。
- 10 該「アシル基」としては、有機カルボン酸アシル基または炭素数1~6の炭化水素基 (例、メチル, エチル, n-プロピル, ヘキシル, フェニル等) を有するスルホン酸アシル基等が用いられる。該「有機カルボン酸アシル基」としては、例えばホルミル, 炭素数1~10のアルキル-カルボニル基 (例、アセチル, プロピオニル, ブチリル, バレリル, ピバロイル, ヘキサノイル, オクタノイル, シクロブタンカルボニル, シクロヘキサンカルボニル, シクロヘプタンカルボニル等), 炭素数2~10のアルケニル-カルボニル基 (例、クロトニル, 2-シクロヘキセンカルボニル等), 炭素数6~14のアリール-カルボニル基 (例、ベンゾイル等), 炭素数7~19のアラルキル-カルボニル基 (例、ベンジルカルボニル, ベンズヒドリルカルボニル等), 5または6員芳香族複素環カルボニル
- 15 基 (例、ニコチノイル, 4-チアゾリルカルボニル等), 5または6員芳香族複素環アセチル基 (例、3-ピリジルアセチル, 4-チアゾリルアセチル等) が用いられる。該「炭素数1~6の炭化水素基を有するスルホン酸アシル基」としては、例えばメタンスルホニル, エタンスルホニル等が用いられる。これらの基はさらに置換基、例えば前記したハロゲン原子, 水酸基, 炭素数1~6のアルコキシ基, アミノ基等で1~3個置換されていてもよい。アシル基の具体例としては、
- 20 例例えばトリフルオロアセチル, トリクロロアセチル, 4-メトキシブチリル, 3-シクロヘキシルオキシプロピオニル, 4-クロロベンゾイル, 3,4-ジメトキシベンゾイル等が挙げられる。

該「モノーまたはジールコキシホスホリル基」としては、例えばメトキシホスホリル、エトキシホスホリル、プロポキシホスホリル、イソプロポキシホスホリル、ブトキシホスホリル、ペンチルオキシホスホリル、ヘキシルオキシホスホリル等のモノー C_{1-6} アルコキシホスホリル基、例えばジメトキシホスホリル、
5 ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル、ジイソプロポキシホスホリル、ジブトキシホスホリル、ジペンチルオキシホスホリル、ジヘキシルオキシホスホリル等のジ- C_{1-6} アルコキシホスホリル基等が用いられる。好ましくはジ- C_{1-6} アルコキシ基、例えばジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル、ジイソプロポキシホスホリル、エチレンジオキシホスホリル、
10 ジブトキシホスホリル等が用いられる。

該「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、好ましくは炭素数6~14のアリール基、例えばフェニル、ナフチル、アントリル等が用いられ、これらは前記した炭素数1~10のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基等で1~3個置換されていてもよい。置換されたアリール基の具体例としては、例えば4-クロロフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-シクロヘキシルフェニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル等が挙げられる。
15

該「置換されていてもよいアラルキル基」におけるアラルキル基としては、好ましくは炭素数7~19のアラルキル基、例えばベンジル、ナフチルエチル、トリチル等が用いられ、芳香環上に前記した炭素数1~10のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基等で1~3個置換されていてもよい。置換されたアラルキル基の具体例としては、例えば4-クロロベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、4-シクロヘキシルベンジル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルエチル等が挙げられる。
20

該「置換されていてもよい芳香族複素環基」における芳香族複素環基としては、好ましくは窒素原子、酸素原子または/及び硫黄原子を1~4個有する5~6員芳香族複素環基、例えばフリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル等が用いられ、これらの基は前記した炭素数1~10の
25

アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1～6 のアルコキシ等で 1～3 個置換されていてよい。

- 2 個のアルキル基がベンゼン環 A 上で互いに隣接して置換されている場合、互いに連結して式： $-(CH_2)_L-$ [式中、L は 3～5 の整数を示す] で表わされる
- 5 アルキレン基 (例、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン等) を形成してもよく、2 個のアルコキシ基が互いに隣接して置換されている場合、式： $-O-(CH_2)_m-O-$ [式中、m は 1～4 の整数を示す] で表されるアルキレンジオキシ基 (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ等) を形成してもよい。このような場合は、ベンゼン環の炭素原子とともに 5～
- 10 8 員環が形成される。

環 A の置換基の好ましいものとしては、例えば、ハロゲン原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、式： $-O-(CH_2)_m-O-$ (式中、m は 1～4 の整数を示す) で表わされるアルキレンジオキシ基、 C_{1-10} アルキルチオ基等が挙げられ、置換基の数は 1 または 2 個が好ましい。

- 15 上記式中、 R^1 で示される置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における非芳香族複素環としては、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれたヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 3～8 員非芳香族複素環が挙げられる。その例としては、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、テトラヒドロフリン、チオラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、
- 20 ルホリン、ピペラジン、ホモピペリジン、ピロリン、イミダゾリジン、チアゾリン、イソチアゾリン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、イミダゾリン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、オキサチアゾリジン、ジチアゾリジン、チアジアゾリジン等が挙げられる。なかでも、4～7 員非芳香族複素環が好ましく、特に、5～6 員非芳香族複素環が好ましい。

- 25 上記式中、置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における置換基としては、例えば (i) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(ii) ヒドロキシもしくはオキソ、(iii) 炭素数 1～6 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、

(iv)炭素数1~6のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)で置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等)、
5 (v)アシル基(例、炭素数1~10のアルカノイル基等)で置換されたアミノ基(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、(vi)炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基(例、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等)、(vii)炭素数1~6のアルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)等が挙げられる。置換基の数としては、1
10 ~4個が挙げられる。

該置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシもしくはオキシ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アシル、アミノ、モノーもしくはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノーもしくはジ- C_{1-6} アルキルスルホニル、カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルが好ましく、置換基の数としては1~3個が好ましい。
15

該置換基を有していてもよい非芳香族複素環基の具体例としては、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ホモピペリジル、4-オキソピペリジル、ピ
20 ロリニル、イミダゾリジニル、4-ホルミルピペラジニル、4-メタンスルホニルピペラジニル、3-ヒドロキシピロリジニル、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル、2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル、ヒダントイン-3-イル、2,6-ジオキソピペリジニル、1-メチルヒダントイン-3-イル、スクシンイミド、2-オキサゾリドン-3-イル、2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル、2,4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル、1,1-ジオキソテ
25 トラヒドロ-2H-1-イソチアゾール-2-イル、3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル等の非芳香族複素環基があげられる。これら非芳香族複素環基は、ベンゼン環、2個以下の窒素原子を含む6員環または1個

の硫黄原子を含む5員環と縮合していてもよい。該縮合非芳香族複素環基の具体例としては、例えば、クロマニル、イソクロマニル、インドリニル、イソインドリニル、チオクロマニル、イソチオクロマニル等が挙げられる。

上記式中、置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における非芳香族複素環として好ましいものとしては、少なくとも1個の窒素原子を含む5～6員非芳香族複素環、1個の窒素原子および1個の硫黄原子もしくは酸素原子を含む5～6員非芳香族複素環が挙げられる。

該少なくとも1個の窒素原子を含む5～6員非芳香族複素環として好ましいものとしては、例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、チオモルホリン、モルホリンが挙げられる。

該1個の窒素原子および1個の硫黄原子もしくは酸素原子を含む5～6員非芳香族環の好ましいものとしては、例えば、チアゾリジン、オキサゾリジン、チオモルホリン、モルホリン等が挙げられる。

上記式における R^2 、 R^3 、 R^{31} で示される、また後述の R^{21} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、前記したと同様のアルキル基（好ましくは炭素数1～10のアルキル基）、アルケニル基（好ましくは炭素数2～10のアルケニル基）、アリール基（好ましくは炭素数6～14のアリール基）、アラルキル基（好ましくは炭素数7～19のアラルキル）等が用いられる。炭化水素基上の置換基としては、前記したハロゲン原子、ジ- C_{1-6} アルコキシホスホリル基、ホスホノ基等が用いられる。

上記「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の直鎖もしくは分枝状の C_{1-6} アルキル基等が好ましい。なかでも、 C_{1-4} アルキル基が好ましい。

上記基 R^2 、 R^3 、 R^{21} 、 R^{31} としては、特に、無置換の炭化水素基が好ましい。

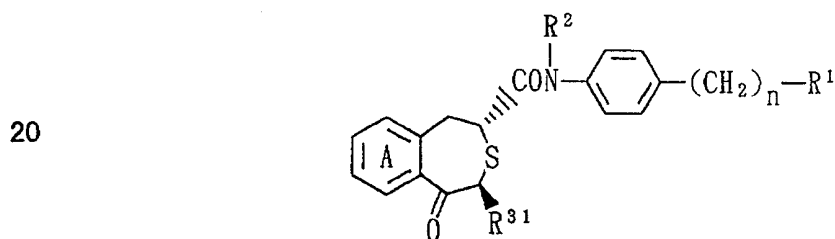
上記式中、 R^4 および R^5 でそれぞれ示される C_{1-10} アルキル基としては、例え

ばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の直鎖もしくは分枝状のアルキル基等が挙げられる。なかでも、 C_{1-6} アルキル基が好ましく、特に C_{1-4} アルキル基が好ましい。

- 5 上記式中、 R^4 および R^5 が一緒になって形成する C_{1-4} アルキレン鎖としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等が挙げられる。上記式中、 n は0～3の整数を示すが、なかでも、1または2が好ましい。

- 上記式中、 R^{11} はジオキソピロリジニル、モノまたはジオキソピペリジニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、1-メチル-ジオキソイミダゾリニル、ジオキソオキサゾリニル、ジオキソテトラヒドロイソチアゾリニルまたはジオキソオキサジアゾリジニル等を示すが、なかでも、2,5-ジオキソピロリジニル、4-オキソピペリジニル、2,6-ジオキソピペリジニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、2,4-ジオキソチアゾリジニル、1-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリニル、2,4-ジオキソオキサゾリジニル、1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-イソチアゾリニルまたは2,4-ジオキソオキサジアゾリジニルが好ましい。
- 10
15

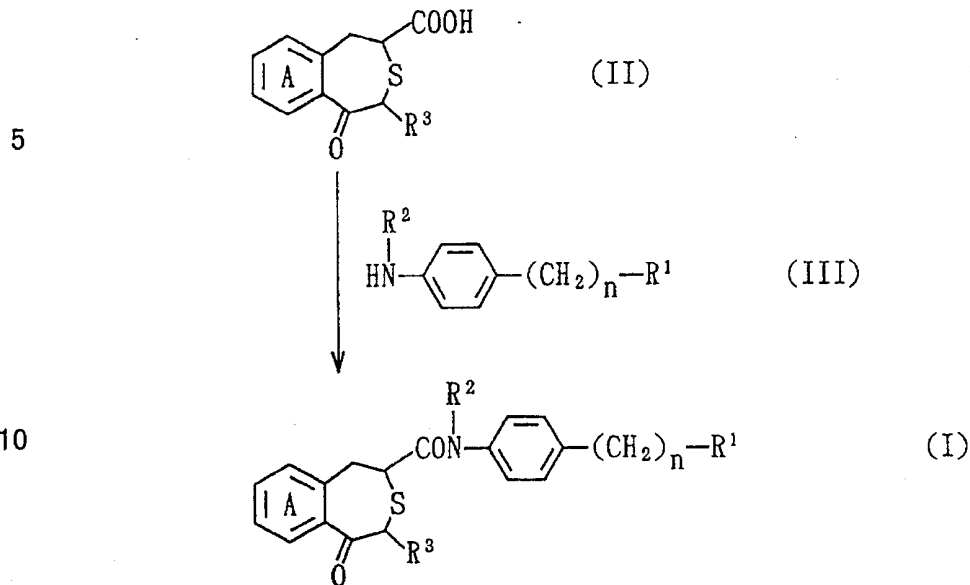
本発明の式(1)の化合物は、式



- [式中の各記号は前記と同意義を有する] で表わされる(2R, 4S)配位の光学活性体が好ましい。さらに、(2S, 4R)配位の化合物を実質的に含まず、光学純度が100%に近いほど好ましい。
- 25

本発明の化合物(I)は、下記反応式のとおり、式(II)で表わされる化合物(その光学活性体を含む)、そのカルボキシル基における反応性誘導体またはその塩と、式(III)で表わされる化合物、そのアミノ基におけ

る反応性誘導体またはその塩とを反応させることによって製造される。



式 (II) で表わされる化合物（その光学活性体を含む）のカルボキシル
 15 基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物（例、酸塩化物
 等）；酸アジ化物；酸無水物〔例えばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、
 ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸等の置換された
 リン酸、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、例えばメタンス
 20 ルホン酸等のスルホン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸ピ
 バリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、トリクロロ酢酸等の脂肪族カル
 ボン酸または例えば安息香酸等の芳香族カルボン酸のような酸との混合酸
 無水物；対称酸無水物〕、活性化アミド〔例、イミダゾール、4-置換イ
 ミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの
 25 活性化アミド〕、活性化エステル〔例、シアノメチルエステル、メトキシ
 メチルエステル、ジメチルイミノメチルエステル、ビニルエステル、プロ
 パルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエ
 ステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェ
 ニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニル

エステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステル等の活性化エステル等]；エステル[例、N,N-ジメチルヒドロキシアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物とのエステル]等が挙げられる。これら反応性誘導体は、使用する式(I I)で表わされる化合物の種類によって任意に選択することができる。

式(I I)で表わされる化合物の反応性誘導体の好適な塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩等のような塩基塩が挙げられる。

式(III)で表わされる化合物のアミノ基における好適な反応性誘導体の例としては、例えば、式(III)で表わされる化合物とアルデヒド、ケトン等のようなカルボニル化合物との反応によって生成するシッフ塩基型イミノまたはそのエナミン型互変異性体；式(III)で表わされる化合物とビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリメチルシリル)アセトアミド、ビス(トリメチルシリル)尿素等のようなシリル化合物との反応によって生成するシリル誘導体；式(III)で表わされる化合物と三塩化リンまたはホスゲンとの反応によって生成する誘導体等が挙げられる。

上記[数1]に示される本発明反応は、アルコール類(例、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、3-ペンタノール等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、モノクロロメタン、塩化エチレン等)、飽和炭化水素類(例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、

テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、イソプロピルエーテル等)、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、アミド類(N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等)、

5 エステル類(例、酢酸メチル、酢酸エチル等)、カルボン酸類(例、酢酸、プロピオン酸)、三級アミン類(例、ピリジン等)等の反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒や、これらの常用の溶媒と水との混合物中で行なわれる。

特に、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、

10 ピリジンのような常用の溶媒中で行うのが好ましい。

本反応において、式(I I)で表わされる化合物を遊離酸の形またはその塩の形で使用する場合には、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド; N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド; N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド;

15 N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド; N, N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール); ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン; ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン;

20 キシルイミン; エトキシアセチレン; 1-アルコキシ-1-クロロエチレン; 亜リン酸トリアルキル; ポリリン酸エチル; ポリリン酸イソプロピル; オキシ塩化リン; ジフェニルホスホリルアジド; 塩化チオニル; 塩化オキサリル; 例えばクロロギ酸エチル; クロロギ酸イソプロピル等のハロギ酸低級アルキル; トリフェニルホスフィン; 2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソキサゾリウム塩、2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソキサゾリウムヒドロキシド分子内塩; N-ヒドロキシベンゾトリアゾール;

25 1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール; N, N'-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホス

ゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リン等との反応によって調製したいわゆるピルスマイヤー試薬等のような常用の縮合剤の存在下に反応を行うと、反応が促進されるので、好ましい。

本反応は、また、アルカリ金属炭酸水素塩（例、炭酸水素ナトリウム）、
5 トリ（ C_{1-4} ）アルキルアミン（例、トリメチルアミン）、ピリジン、 N -
（ C_{1-4} ）-アルキルモルホリン（例、 N -メチルモルホリン）、 N, N -ジ
（ C_{1-4} ）アルキルベンジルアミン（ N, N -ジメチルベンジルアミン）等
の無機塩基または有機塩基の存在下に行ってもよい。

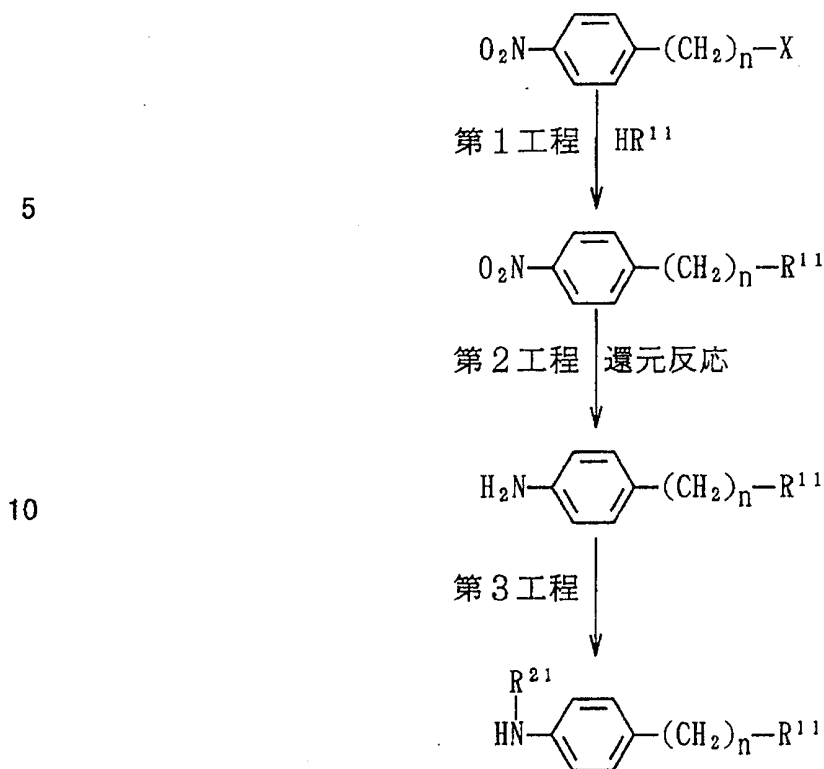
反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下（約 -10
10 ~ 120 ℃、好ましくは約 $-5 \sim 50$ ℃）に反応が行われる。反応時間は
通常約 0.5 時間 \sim 約 100 時間、好ましくは約 1 時間 \sim 約 50 時間である。

式（III）で表される化合物に、本反応に妨げとなる他の活性な置換基が
存在する場合には、本反応に付す前に、通常の方法に従って当該置換基を
保護し、本反応の終了後に脱保護することが好ましい。

15 このようにして得られる化合物（I）またはその塩は、公知の分離精製
手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグ
ラフィーなどにより単離、精製することができる。

式（II）で表わされる化合物またはそれらのカルボキシ基における反応
性誘導体（本発明方法において、原料化合物として用いられる）は、自体
20 公知の方法、例えば、特開平 $08-231569$ 号公報に開示されている
方法またはそれに準じる方法により製造することができる。

式（III）で表わされる化合物において、 n が 1 であり、 R^1 で示される
非芳香族複素環基が窒素原子において結合手を有している化合物は、下記
25 反応式に示す方法もしくはそれに準じる方法、あるいは後述の参考例に記
載する方法もしくはそれに準じる方法で製造することができる。



すなわち、第1工程は、4-ニトロフェニルアルキルハライドと置換基を有していてもよい非芳香族複素環（ HR^{11} で示される。 R^{11} は、窒素原子において結合手を有する非芳香族複素環基を示す。）とを塩基の存在下、適当な溶媒中で反応させることにより行われる。4-ニトロフェニルハライドとしては、4-ニトロベンジルクロリド等が挙げられる。

20

該塩基の好ましいものとしては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン-7-エン（DBU）等の有機塩基等が挙げられる。

25 溶媒としては、例えば、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル類（例、アセトニリル）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン）、エステル類（例、酢酸エチル）、アミド類（例、N,N-ジメチルホルムアミド）などが挙げられる。反応温度は、約0～60℃である。

反応時間は、約0.5～50時間である。

第2工程では、還元反応が行われる。還元反応に用いる還元剤としては、たとえば金属（例、鉄、亜鉛、亜鉛アマルガム等）またはクロム化合物の塩（例、塩化第一クロム、酢酸第一クロム等）と有機または無機酸（例、
5 酢酸、プロピオン酸、塩酸等）との組み合わせ；金属触媒（例、パラジウム炭素、ラネーニッケル等）の存在下での接触還元などが挙げられる。

用いられる溶媒としては、例えば、アルコール類（例、メタノール、エタノール）、エーテル類（例、テトラヒドフラン）、エステル類（例、酢酸エチル）、カルボン酸類（例、酢酸）などが挙げられる。反応温度は約
10 0～60℃である。反応時間は、約0.5～50時間である。

第3工程において、アミノ基に基 R^{21} （ R^{21} は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）を導入するには、例えば、Bulletin de la Societe Chimique de France Partie 2, 1970, Issue 5, 1901-1907 に記載の方法と同様の方法またはこれに準じる方法により行なうことができる。

15 化合物（III）〔化合物（III'）を含む。〕は、本発明の化合物（I）を製造するための原料化合物として用いることができる。

本発明の原料化合物（II）、（III）や目的化合物（I）の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩など
20 が挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩
25 が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、ト

リフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、
5 酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

本発明の化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、
10 胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。本発明の化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）が置換基としてアミノ基を有する場合にそのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物；化合物（I）が置換基として水酸基を有する場合にその水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物；
15 化合物（I）が置換基としてカルボキシル基を有する場合にそのカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、
20 生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

本発明の化合物（I）またはその塩は、強力な骨形成促進作用、軟骨形成促進作用、軟骨破壊抑制作用、軟骨細胞分化誘導促進作用を有し、しかも安定性、吸収性（特に、経口吸収性）、体内利用性等の臨床上有用な性質に優れている。しかも、毒性は低い。従って、本発明の化合物（I）またはその塩は、哺乳動物（例、ヒト、ラット、マウス、イヌ、ウサギ、ネコ、ウシ、ブタ等）における種々の骨疾患、たとえば、骨粗鬆症、骨折、軟骨欠損症、軟骨が関与する慢性関節リウマチ、軟骨が関与する変形性膝
25

関節炎の予防ならびに治療のために使用される。

本発明の化合物（I）またはその塩は、優れたアルカリフォスファターゼ誘導活性を示すことから、優れた骨形成促進作用、軟骨形成促進作用を有し、骨粗鬆症を含む代謝性骨疾患、代謝性軟骨疾患の予防治療薬として
5 有用である。また、このような作用を有する本発明の化合物（I）またはその塩を含有する骨形成促進剤および軟骨形成促進剤は、整形外科領域における骨折、再骨折、骨欠損、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬直性脊髄炎、慢性関節リウマチ、変形性関節炎（例えば、変形性膝関節炎）、軟骨が関与する変形性関節症などの骨疾患や軟骨疾患の予防治療薬として、多
10 発性骨髄腫、肺癌、乳癌等の外科手術後の骨組織修復剤として、用いることができる。さらに、歯科領域においては、歯周病の治療、歯周疾患における歯周組織欠損の修復、人工歯根の安定化、顎堤形成および口蓋裂の修復などにも応用が期待できる。

本発明の化合物（I）またはその塩を、たとえば骨粗鬆症、骨折、軟骨
15 欠損症等の予防および治療剤として使用する場合、その1日当たりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法等により異なるが、経口投与の場合、成人（体重50kg）1人当たり活性成分〔本発明の化合物（I）またはその塩〕として、約5から1000mg、好ましくは約10から500mgであり、1から3回に分けて投与する。

20 非経口投与の場合、成人（体重50kg）1人当たり活性成分〔本発明の化合物（I）またはその塩〕として、約1から3000mg、好ましくは約10から300mgであり、1から3回に分けて投与する。

本発明の化合物（I）またはその塩は、他の骨吸収抑制剤または骨形成促進剤と併用することができる。該併用剤としては、たとえば、ビタミン
25 D₃類（例、1 α -ヒドロキシビタミンD₃、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃、フロカルシトリオール、セカルシフェロール等）、カルシトニン類（例、ウナギカルシトニン、サケカルシトニン、ブタカルシトニン、アピカトニン等）、ビスホスホン酸類（例、エチドロネート、シマドロネ

ート、アレンドロネート、チルドロネート、リセドロネート、クロドロネート等)、性ホルモン関連化合物(例、チボロン、エストラジオール、オサテロン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、オルメロキシフェン、タモキシフェン、ミフェプリストン等)、イプリフラボン、ビタミンK₂(例、メナテトレノン)、フッ化ナトリウム、副甲状腺ホルモン(PTH)類(例、PTH(1-34)、PTH(1-84)、PTH(1-36)等)が挙げられる。

本発明の化合物(I)またはその塩は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤;またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。また、パッチ剤、パップ剤、軟膏剤(クレーム剤も含む)、硬膏剤、テープ剤、ローション剤、液剤、懸濁剤、乳剤、噴霧剤などの経皮投与製剤とすることもできる。

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、 α 化でんぷん、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなど

が挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

必要により、味のマスクング、腸溶性あるいは持続性の目的のため、自体公知の方法でコーティングすることにより、経口投与製剤とすることもできる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、ブルロニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体）などが用いられる。

溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子物質などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤

の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

本発明の化合物（I）またはその塩は、上述のような通常の製剤化技術による製剤としてばかりではなく、徐放化の技術によって徐放性製剤として用いることもできる。徐放性製剤の製造法としては、例えば特開平9-263545号公報に記載されるように、乳酸-グリコール酸共重合体等の脂肪族ポリエステルに水中乾燥法、相分離法、噴霧乾燥法等の方法により分散させる方法が挙げられる。これらの方法によって得られる徐放性製剤は、例えばマイクロカプセル、またはマイクロスフェアの懸濁液として、局所的に投与することができる。

- 10 また、本発明の化合物（I）またはその塩は、特開平10-338646号公報に記載されるように、ポリエチレングリコールと共に医薬組成物へ配合されることも好ましい。

- さらに、関節腔内へ局所投与剤として直接投与するような場合には、注射用ヒアルロン酸製剤（例えば、科研製薬製：アルツ注）を分散媒として、化合物（I）またはその塩を分散することにより調製することができる。分散媒中に用いられるヒアルロン酸は、その非毒性塩を用いてもよく、その例としてはナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属塩があげられ、とりわけナトリウム塩が好ましく用いられる。ヒアルロン酸およびその非毒性塩としては分子量約20万～500万（粘度法）、
20 好ましくは約50万～300万、さらに好ましくは約70万～250万のものが用いられる。

- 本分散剤におけるヒアルロン酸またはヒアルロン酸ナトリウムの最終濃度は1%（w/v）未満が粘度として適当であり各種操作、投与の容易さなどの点で好ましく、とりわけ約0.02～1%未満が好ましく、さらに好ましくは約0.1～1%（w/v）である。
25

上記分散媒には、自体公知の方法により、pH調節剤、局所麻酔剤、抗生物質、溶解補助剤、等張化剤、吸着防止剤、グリコサミノグリカン、多糖類などを含有させてもよい。その好ましい例としては、マンニトール、ソルビトール、

食塩、グリシン、酢酸アンモニウム、あるいは実質的に薬理活性を示さずに体液内に注入しうる水溶性蛋白などが挙げられる。該グリコサミノグリカンとしては、ヒアルロン酸、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸A、コンドロイチン硫酸C、デルマタン硫酸、ヘパリン、ヘパラン硫酸、ケウタン硫酸などが挙げられる。該多糖類としては、アルギニン酸のような酸性多糖類が挙げられる。

上記水溶性蛋白としては、水、生理食塩水または緩衝液に溶解するものであればよく、例えばヒト血清アルブミン、ヒト血清グロブリン、コラーゲン、ゼラチンなどが挙げられる。分散媒中に水溶性蛋白を含有する場合の該水溶性蛋白の含有量としては、一回投与の製剤あたり、好ましくは0.05~50mg、さらに0.5~20mgが好ましく、より好ましくは0.75~10mgである。

上記pH調節剤としては、たとえばグリシン、酢酸アンモニウム、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。上記局所麻酔剤としては、例えばクロロブタノール、塩酸キシロカインなどが挙げられる。上記抗生物質としては、たとえばゲンタマイシンなどが挙げられる。上記溶解補助剤としては、例えばグリセリン、ポリエチレングリコール400などが挙げられる。上記等張化剤としては、たとえばマンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウムなどが挙げられる。上記吸着防止剤としては、たとえばポリオキシエチレンソルピタンモノオレエートなどが挙げられる。

また、該製剤は、リン酸またはその塩（例えば、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等）を含有していてもよい。注射剤にリン酸またはその塩が含まれる場合、その注射剤中のリン酸ナトリウムあるいはリン酸カリウムの濃度は約0.1mMないし500mMであり、約1mMないし100mMのときが好ましい。

発明を実施するための最良の形態

25 実施例

以下に参考例、実施例および試験例を挙げ、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例 1

3 - (4 - アミノベンジル) - 2, 4 - ジオキソチアゾリジンの製造法 :

4 - ニトロベンジルブロミド (8.00 g) および炭酸カリウム (7.68 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (80 ml) 溶液に 2, 4 - チアゾリジンジオン (6.51 g) を加え室温で 14 時間攪拌した。不溶物を濾別した後、母液を減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、希塩酸、水、飽和食塩水の順で洗浄した。乾燥 (MgSO₄) 後に溶媒を減圧下留去し、析出した結晶を減圧濾過し、3 - (4 - ニトロベンジル) - 2, 4 - ジオキソチアゾリジン (8.45 g, 34%) を得た。

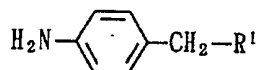
3 - (4 - ニトロベンジル) - 2, 4 - ジオキソチアゾリジン (8.25 g) をエタノール (400 ml) と酢酸エチル (400 ml) との混合溶液に溶解し、5%パラジウム炭素 (2.00 g) を用いて水素気流中室温で 8 時間攪拌した。不溶物を濾別した後、母液を減圧下留去し、析出した結晶を濾取した。イソプロピルエーテルから再結晶して、標記化合物 (6.29 g, 87%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.60-3.80 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.61 (2H, d, J=8.4Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4Hz).

参考例 2 ~ 8

参考例 1 と同様の方法で、次の [表 1] の化合物を得た。

[表 1]



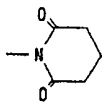
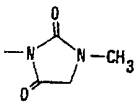
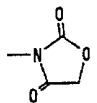
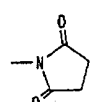

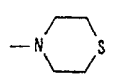
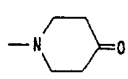
5

10

15

20

25

参考例 No.	R ¹	収率 第一工程/ 第二工程	¹ H NMR (δ ppm in CDCl ₃)*
2		78/94	1.91 (2H, quintet, J=6.4Hz), 2.64 (2H, t, J=6.4Hz), 3.55-3.80 (2H, br), 4.83 (2H, s), 6.59 (2H, dlike, J=8.5Hz), 7.22 (2H, dlike, J=8.5Hz).
3		70 (一貫収率)	2.97 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.62 (2H, dt, J=8.2, 1.0 Hz), 7.24 (2H, dt, J=8.2, 1.0 Hz).
4		20 (一貫収率)	4.39 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.51 (2H, d, J=8.0Hz), 6.98 (2H, d, J=8.0Hz)
5		93/93	2.67 (4H, s), 3.67 (2H, s), 4.54 (2H, s), 6.60 (2H, d, J=8.0Hz), 7.22 (2H, d, J=8.0Hz)
6		69/16	2.67 (8H, s), 3.41 (2H, s), 6.64 (2H, dt, J=8.4, 1.0 Hz), 7.07 (2H, dt, J=8.4, 1.0 Hz).
7		70/34	2.94 (dt, J=6.2, 1.6 Hz), 3.09 (2H, dt, J=6.2, 1.6 Hz), 3.43 (2H, s), 4.06 (2H, s), 6.66 (2H, dt, J=8.4, 1.8 Hz), 7.14 (2H, dt, J=8.4, 1.8 Hz).
8		60/69	2.20-2.75 (8H, m), 3.40 (2H, s), 6.45-6.54 (2H, m), 6.91-7.00 (2H, m).

*参考例 3 は DMSO-d₆ で測定.

参考例 9

5 - (4-アミノベンジル) - 2, 4-オキサゾリジンジオンの製造法:

- 3-(4-アミノフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル(4.50 g) およびトリエチルアミン(3.2 ml) のアセトニトリル溶液(50 ml) に、ベンジルオキシカルボニルクロリド(5.9 ml) を氷冷下に加えた後、室温で30分攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させた。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル(5.61 g, 74%)を得た。3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル(4.88 g) のテトラヒドロフラン(THF)溶液(120 ml) に2N水酸化カリウム水溶液(14 ml) を氷冷下に加えた後、室温で4時間攪拌した。反応液を濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を減圧下に留去した。析出した結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し、3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸(4.20 g, 90%)を得た。3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸(4.20 g) およびトリエチルアミン(8.3 ml) のTHF溶液(200 ml) にクロロ炭酸エチル(4.3 ml) を-10℃で加え、同温度で1時間攪拌した後、アンモニア水溶液(28%, 15 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄した後、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を留去し、3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルオキシプロパンアミド(5.11 g, 97%)を得た。3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルオキシプロパンアミド(4.56 g) のアセトニトリル溶液(200 ml) に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)(3.

- 8 ml) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、これを酢酸エチルに溶解させた。酢酸エチル層は塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を減圧下に留去した。析出した結晶は濾取した後、イソプロピルエーテル-ヘキサン混合溶媒で洗浄し、5-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)メチル-2,4-オキサゾリジンジオン(3.66g, 84%)を得た。5-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)メチル-2,4-オキサゾリジンジオン(3.46g)のエタノール溶液(200ml)に5%パラジウム炭素(0.40g)を加え、水素気流中30分攪拌した。不溶物を濾別した後、母液を減圧下に濃縮して、析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテル-ヘキサン混合溶媒で洗浄し、標記化合物(2.10g, 100%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.86(1H, dd, J=15.0, 5.4Hz), 3.00(1H, dd, J=15.0, 4.4Hz), 5.12(1H, dd, J=5.4, 4.4Hz), 6.47(2H, d, J=8.4Hz), 6.83(2H, d, J=8.4Hz).

15 参考例10

2-(4-アミノベンジル)-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジンの製造法:

- N-ヒドロキシ-4-ニトロベンジルアミン(3.03g)、酢酸(9ml)および水(18ml)の混合液に、シアン酸カリウム(7.85g)の水溶液(18ml)を滴下して、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で洗浄した後、乾燥(MgSO₄)し、濃縮して、N-ヒドロキシ-N-(4-ニトロベンジル)尿素(2.5g, 66%)を得た。N-ヒドロキシ-N-(4-ニトロベンジル)尿素(2.5g)、クロロ炭酸エチル(1.93g)、THF(50ml)および水(100ml)の溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(35ml)を加え、一晩加熱還流した。反応液を酢酸エチルにあけ、有機層を分取の後、水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥(MgSO₄)し、減圧下に濃縮し、析出した結晶を濾取してイソプロピルエーテルで洗浄し、2-(4-ニトロベンジル)-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジア

ゾリジンを得た。これをエタノール (100 ml) に溶解させた溶液に、5%パラジウム炭素 (0.3 g) を添加し、水素気流中にて水素添加して、標記化合物 (0.63 g, 17%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 3.34 (2H, s), 7.30 (2H, d, J=8.4), 7.75 (2H, d, J=8.4).

参考例 11

2-(4-アミノベンジル)-1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-1-イソチアゾールの製造法:

4-ニトロベンジルアミン塩酸塩 (5.00 g) およびトリエチルアミン (5.37 g) の DMF 溶液 (30 ml) に、氷冷下 3-クロロプロピルスルホニルクロリド (4.69 g) を加え、室温で 8 時間攪拌した後、反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:5) で精製し、N-(3-クロロプロピルスルホニル)-4-ニトロベンジルアミンを得た (2.00 g, 26%)。N-(3-クロロプロピルスルホニル)-4-ニトロベンジルアミン (2.00 g) の THF 溶液 (40 ml) に氷冷下、水素化ナトリウム (0.30 g) を加え、室温で 8 時間攪拌した後、反応液を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製し、2-(4-ニトロベンジル)-1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-1-イソチアゾールを得た (0.27 g, 15%)。2-(4-ニトロベンジル)-1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-1-イソチアゾール (0.27 g) のエタノール溶液 (50 ml) に 5%パラジウム炭素 (0.31 g) を加え、水素気流中 1.5 時間攪拌後、不溶物を濾別し、母液を濃縮し、標記化合物 (0.23 g, 95%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.28 (2H, quintet, J=7.0, 2.0Hz), 3.08 (2H, t, J=7.0Hz), 3.19 (2H, dd, J=8.0, 7.0Hz), 3.71 (2H, brs), 4.06 (2H, s), 6.55 (2H, dt, J=8.2, 2.6Hz), 7.13 (2H, dt, J=8.2, 2.6Hz).

参考例 12

6-ヒドロキシ-8-メトキシ-5-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸の製造法:

- メチル 2-ブロモ-3-(3, 5-ジメトキシフェニル)プロピオナート (1
5 8. 3 g)、炭酸カリウム (9. 18 g) とメルカプト酢酸 (6. 12 ml) の
DMF (100 ml) 溶液を室温で14時間攪拌、不溶物を濾別した後母液を減
圧下に濃縮した。得られた油状物を酢酸エチルに溶かし希塩酸水溶液、飽和食塩
水で洗浄、乾燥(MgSO₄)の後濃縮し、2- {[1-(3, 5-ジメトキシベンジ
ル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]スルファニル} 酢酸 18. 7 g (99%)
10 を無色油状物として得た。
- 2- {[1-(3, 5-ジメトキシベンジル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]
スルファニル} 酢酸 (16. 5 g) のトリフルオロ酢酸 (50 ml) 溶液に無水
トリフルオロ酢酸 (50 ml) を加え室温で2日間攪拌した。反応液は濃縮後酢
酸エチルで抽出し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(M
15 gSO₄) した。溶媒を留去後に得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィーに付した。酢酸エチル-n-ヘキサン (1:2, v/v) で溶出し、6, 8
-ジメトキシ-5-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエピ
ン-2-カルボン酸 メチルエステル 9. 5 g (61%) を茶色油状物として得
た。
- 20 6, 8-ジメトキシ-5-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベン
ゾチエピン-2-カルボン酸 メチルエステル (8. 5 g) のジクロロメタン (2
00 ml) 溶液に-78°C冷却下に三臭化ホウ素 (1Mジクロロメタン溶液, 2
8. 7 mL) を加え30分間攪拌した後、反応液を水にあけクロロホルムで抽出
した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩
25 水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー(AcOEt/n-hexane=v/v=1/3)によって精製し6-ヒドロキシ-8-
メトキシ-5-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエピン-
2-カルボン酸 メチルエステルを無色結晶として3. 5 g (43%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.18 (1H, dd, $J=15.0, 5.2$ Hz), 3.32-3.54 (2H, m), 3.71 (1H, dd, $J=11.8, 5.2$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.07-4.17 (1H, m), 6.34 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.41 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

6-ヒドロキシ-8-メトキシ-5-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-
 5 -3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 メチルエステル (1.0 g), 2N水酸化カリウム水溶液 (4 ml), THF (30 ml) の混合溶液を 70°C で2時間攪拌した後希塩酸で酸性にし酢酸エチルで抽出した。抽出液は塩化アンモニウム水溶液, 飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO_4) し溶媒を留去した。残留油状物を酢酸エチルとイソプロピルエーテルから結晶化させ標記化合物 0.78 g (82%)
 10 を茶褐色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.24-3.52 (3H, m), 3.73 (1H, dd, $J=10.4, 5.6$ Hz), 3.82 (3H, s), 4.11-4.20 (1H, m), 6.45 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.53 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 12.85 (1H, s).

実施例 1

15 (2R, 4S) -N- [4- (2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル) フェニル] -1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:

(2R, 4S) - (-) -1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.28 g),
 20 g), 5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソチアゾリジン (0.233 g), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.288 g), および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.162 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (10 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、クロロホルム (50 mL) に希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、1N塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO_4) し、
 25 溶媒を留去した。残留物はシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、得られた無色油状物をイソプロピルエーテルで処理して無色結晶を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (0.47 g, 47%) を得た。融点 13

9-144℃。

実施例 2

(2R, 4S) -N- [4- (ヒダントイン-3-イルメチル) フェニル] -1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:

(2R, 4S) - (-) -1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.40 g)、3-(4-アミノベンジル) ヒダントイン (0.233 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.288 g) および HOBt (0.162 g) の DMF (10 mL) の混合溶液を室温で 14 時間攪拌した後、クロロホルム (50 mL) に希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、1 N 塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去した。残留物はシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、得られた無色油状物をイソプロピルエーテルで処理して無色結晶を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (0.47 g, 47%) を得た。融点 139-144℃。

実施例 3

(2R, 4S) -N- [4- (2, 4-ジオキソチアゾリジン-3-イルメチル) フェニル] -1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:

(2R, 4S) - (-) -1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.589 g)、3-(4-アミノベンジル) -2, 4-ジオキソチアゾリジン (0.470 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.805 g)、および HOBt (0.426 g) の DMF (30 mL) の混合溶液を室温で 14 時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は 1 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し残留する結晶を濾取した。ヘキサン-イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (0.88 g, 86%) を得

た。融点232-235℃。

実施例4

(2R, 4S) -N-[4-(4-モルホリニルメチル) フェニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-

5 ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:

(2R, 4S) - (-) -1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸(0.400 g)、4-(4-アミノベンジル) モルホリン(0.290 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩(0.550 g) および
 10 およびHOBt(0.290 g)のDMF(15mL)の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水(50mL)に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を留去し残留する結晶を濾取した。ヘキサン-イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物(0.55 g, 85%)を得た。融点172-174℃。

15 実施例5

(2R, 4S) -N-[4-[(2, 6-ジオキソ-1-ピペリジニルメチル) フェニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:

(2R, 4S) - (-) -1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸(0.330 g)、1-(4-アミノベンジル) グルタルイミド塩酸塩(0.300 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩(0.52 g) およびHOBt(0.240 g)のDMF(20mL)の混合溶液を室温で14時間
 20 攪拌した後、水(50mL)に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を留去し残留する結晶を濾取した。イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物(0.465 g, 82%)を得た。融点205-208℃。

実施例6

(2R, 4S) - N - [4 - (1 - メチルヒダントイン - 3 - イルメチル) フェニル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 7, 8 - メチレンジオキシ - 4 - メチル - 5 - オキソ - 3 - ベンゾチエピン - 2 - カルボキサミドの製造 :

(2R, 4S) - (-) - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 7, 8 - メチレンジオキシ - 4 - メチル - 5 - オキソ - 3 - ベンゾチエピン - 2 - カルボン酸 (0.302 g)、3 - (4 - アミノベンジル) - 1 - メチルヒダントイン (0.213 g)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.228 g) および HOBt (0.160 g) の DMF (6 mL) の混合溶液を室温で 14 時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は 1 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し残留する結晶を濾取した。イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (0.42 g, 81%) を得た。融点 228 - 230 °C。

実施例 7

15 (2R, 4S) - N - [4 - (2, 4 - ジオキソオキサゾリジン - 3 - イルメチル) フェニル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 7, 8 - メチレンジオキシ - 4 - メチル - 5 - オキソ - 3 - ベンゾチエピン - 2 - カルボキサミドの製造 :

(2R, 4S) - (-) - 1, 2, 4, 5 - 7, 8 - メチレンジオキシ - 4 - メチル - 5 - オキソ - 3 - ベンゾチエピン - 2 - カルボン酸 (0.320 g)、1 - (4 - アミノベンジル) - 2, 4 - ジオキソオキサゾリジン (0.215 g)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.239 g) および HOBt (0.169 g) の DMF (20 mL) の混合溶液を室温で 14 時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、析出した結晶を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、冷エタノール、イソプロピルエーテルの順に洗浄し、標記化合物 (0.380 g, 78%) を得た。融点 240 - 242 °C。

実施例 8

(2R, 4S) - N - [4 - (スクシンイミドメチル) フェニル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 7, 8 - メチレンジオキシ - 4 - メチル - 5 - オキソ - 3 - ベ

ンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:

(2R, 4S) - (-) - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.70 g)、1-(4-アミノベンジル) スクシンイミド (0.51 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.37 g)、およびHOBt (0.58 g) のDMF (20 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、析出した結晶を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、冷エタノール、イソプロピルエーテルの順に洗浄し濾取した。クロロホルム-エタノールから再結晶し、標記化合物 (0.93 g, 80%) を得た。融点 232-233°C。

実施例9

(2R, 4S) -N-[4-(2-オキサゾリドン-3-イルメチル) フェニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:

(2R, 4S) - (-) - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.400 g)、3-(4-アミノベンジル) -2-オキサゾリドン (0.279 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.307 g) およびHOBt (0.217 g) のDMF (6 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgSO₄) し、溶媒を留去し、残留する結晶を濾取した。テトラヒドロフラン (THF) -酢酸エチルから再結晶し、標記化合物 (0.25 g, 38%) を得た。融点 231-233°C。

25 実施例10

(2R, 4S) -N-[4-(2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル) フェニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:

- (2R, 4S) - (-) - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸(0.400 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソオキサゾリジン(0.300 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.550 g)、およびHOBt(0.290 g)のDMF(20 mL)の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水(50 mL)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を留去し、残留する結晶を濾取した。イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物(0.636 g, 95%)を得た。
- 10 融点164-166℃。

実施例11

- (2R, 4S) - N - [4 - (3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イルメチル)フェニル] - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド
- 15 の製造:

- (2R, 4S) - (-) - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸(0.28 g)、2-(4-アミノベンジル)-3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン(0.200 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.228 g)、およびHOBt(0.141 g)のDMF(6 mL)の混合溶液を室温で16時間攪拌した後、水(50 mL)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を留去し、残留する結晶を濾取した。THF-酢酸エチルから再結晶し、標記化合物(0.26 g, 57%)を得た。
- 20 点237-239℃。

実施例12

- (2R, 4S) - N - [4 - (1, 1-ジオキソテトラヒドロ-2H-1-イソチアゾール-2-イルメチル)フェニル] - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-

メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:

(2R, 4S) - (-) - 1, 2; 4, 5-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.28 g)、2-(4-アミノベンジル)-1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-1-イソチアゾール (0.210 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.207 g) およびHOBt (0.141 g) のDMF (10 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を留去し、残留する結晶を濾取した。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、標記化合物 (0.29 g, 66%) を得た。融点 215-217°C。

実施例 13

(2R, 4S) -N- [4- (1-ピロリジニルメチル) フェニル] -1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:

(2R, 4S) - (-) - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.28 g)、1-(4-アミノベンジル)ピロリジン (0.194 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.383 g) およびHOBt (0.203 g) のDMF (10 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を留去し、残留する結晶を濾取した。イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (0.29 g, 66%) を得た。融点 186-188°C。

実施例 14

(2R, 4S) -N- [4- (1-ピペリジニルメチル) フェニル] -1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-

ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造：

(2R, 4S) - (-) - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.28 g)、1-(4-アミノベンジル) ピペリジン (0.190 g)、1-エチル-3-
 5 - (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.383 g) および HOBt (0.203 g) のDMF (15 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し、残留する結晶を濾取した。イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物
 10 (0.38 g, 83%) を得た。融点162-165℃。

実施例15

(2R, 4S) - N-メチル-N- [4- (4-モルホリニルメチル) フェニル] - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造：

15 (2R, 4S) - (-) - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.281 g)、DMF (3滴) のテトラヒドロフラン (THF) 溶液 (10 mL) に氷冷下塩化オキサリル (0.13 mL) を加え1時間攪拌した後、減圧下に濃縮した。残査をTHF (10 mL) に溶かした溶液に、4-(4-メチルアミノベンジル)
 20 モルホリン (0.203 g) およびトリエチルアミン (0.28 mL) を加え室温で3時間攪拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去した。残査はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-酢酸エチル-メタノール (10:10:1, v/v/v) で溶出し、標記化合物
 25 (0.42 g, 89%) を得た。融点162-165℃。

実施例16

(2R, 4S) - N- [4- (1, 3-チアゾリジン-3-イルメチル) フェニル] - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オ

キソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:

(2R, 4S) - (-) - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸(0.433 g)、1-(4-アミノベンジル)チアゾリジン(0.295 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.305 g)およびHOBt(0.21 g)のDMF(6 mL)の混合溶液を室温で24時間攪拌した後、水(50 mL)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を留去し、残留する結晶を濾取した。テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテルで再結晶し、標記化合物(0.41 g, 59%)を得た。融点179-181℃。

実施例17

(2R, 4S) - N - [4 - (4-チオモルホリニルメチル)フェニル] - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:

(2R, 4S) - (-) - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸(0.405 g)、1-(4-アミノベンジル)チオモルホリン(0.313 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.307 g)およびHOBt(0.21 g)のDMF(12 mL)の混合溶液を室温で16時間攪拌した後、水(50 mL)に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を留去し、残留する結晶を濾取した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルで再結晶し、標記化合物(0.44 g, 65%)を得た。融点204-206℃。

実施例18

(2R, 4S) - N - [4 - (4-オキソ-1-ピペリジニル)フェニル] - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:

(2R, 4S) - (-) - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ

シー 4 - メチル - 5 - オキソ - 3 - ベンゾチエピン - 2 - カルボン酸 (0.433 g)、1 - (4 - アミノベンジル) - 4 - オキソピペリジン (0.39 g)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.37 g) および HOBt (0.26 g) の DMF (10 mL) の混合溶液を室温で 14 時間攪
5 拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 ($MgSO_4$) し、溶媒を留去し、残留する結晶を濾取した。酢酸エチル - ヘキサンで再結晶し、標記化合物 (0.19 g, 23%) を得た。融点 $199 - 201^\circ C$ 。

上記実施例 1 ~ 18 で得られた化合物の構造を、次の [表 2] に示す。

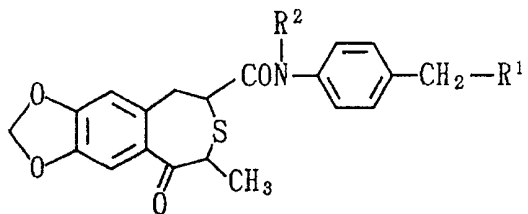
10

15

20

25

[表 2]



10

15

20

実施例 番号	R ²	R ¹	実施例 番号	R ²	R ¹	実施例 番号	R ²	R ¹
1	H		7	H		13	H	
2	H		8	H		14	H	
3	H		9	H		15	CH ₃	
4	H		10	H		16	H	
5	H		11	H		17	H	
6	H		12	H		18	H	

実施例 19

N-[4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル-6-ヒドロキシ-8-メトキシ-5-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造:

- 5 6-ヒドロキシ-8-メトキシ-5-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0. 134 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン (0. 12 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0. 192 g) のDMF (5 mL) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0. 10 g) を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO₄)し溶媒を留去し、目的物を0. 16 g (69%) 得た。融点131-134℃
- 10

実施例 20

- 15 実施例1で得られた化合物10mg、ラクトース90mg、微結晶セルロース70mgおよびステアリン酸マグネシウム5mgを混和した後、顆粒化する。これに、ステアリン酸マグネシウム5mgを加えて混合し、全体をゼラチンカプセルに封入する。

実施例 21

- 20 実施例4で得られた化合物10mg、ラクトース35mg、コーンスターチ150mg、微結晶セルロース20mgおよびステアリン酸マグネシウム2.5mgを混和した後、顆粒化する。これに、微結晶セルロース10mgおよびステアリン酸マグネシウム2.5mgをこの顆粒に加えて混合し、錠剤に加圧成形する。

実施例 22

- 25 実施例10で得られた化合物10mg、イノシット100mg、ベンジルアルコール20mgを全量2mlになるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに注入する。全工程は無菌状態で行なう。

実施例 23

実施例 11 で得られた化合物 10 mg、ラクトース 35 mg、コーンスターチ 150 mg、微結晶セルロース 20 mg およびステアリン酸マグネシウム 2.5 mg を混和した後、顆粒化する。これに、微結晶セルロース 10 mg およびステアリン酸マグネシウム 2.5 mg をこの顆粒に加えて混合し、錠剤に加圧成形する。

5 試験例 1

骨形成促進作用：

正常ラットの大腿骨骨髓より調製した間質細胞を用い、アルカリフォスファターゼ活性を骨形成の指標として測定した。すなわち、Maniatopoulos らの方法 [セル ティシュ リサーチ (Cell Tissue Research)、254 巻、317 頁 (1988 年)] に従って、7 週齢雄性スプラーグ ドウリー (Sprague-Dawley) ラットの大腿骨骨髓より間質細胞を調製し、石灰化した骨様組織を形成させるためデキサメタゾン (10^{-7} M) および β -グリセロリン酸 (10^{-2} M) を含む α -MEM (minimum essential medium) 液中において培養した。1 週間後、confluent に達した初代細胞を、0.25% トリプシン-0.2% EDTA 液で処理、回収し、
 15 培養皿に 1.6×10^{-4} cells/cm² の細胞密度で継代した (培養 0 日目)。培養 2 日目から上述の培養液に試験化合物 (10^{-5} M) を添加し、さらに 5 日間培養した。細胞をリン酸緩衝液で洗浄後、0.2% Nonidet P-40 を加えホモゲナイズし、3000 rpm で 10 分間遠心後の上清を用い、Lowry らの方法 [ジャーナル オブ バイオロジカルケミストリー (Journal of Biological Chemistry)、
 20 207 巻、19 頁 (1954 年)] に従い、アルカリフォスファターゼ活性を測定した。測定値は、[表 3] に平均値 \pm 標準偏差 (mean \pm S.E.) で表示した。統計処理は、Student's t-test により行った。

[表 3]

化合物	濃度 (M)	アルカリフォスファターゼ活性 (A_{405})
実施例番号 1	10^{-5}	$0.489 \pm 0.050^{**}$
実施例番号 4	10^{-5}	$0.394 \pm 0.036^{**}$
実施例番号 10	10^{-5}	$0.535 \pm 0.069^{**}$
実施例番号 11	10^{-5}	$0.399 \pm 0.069^{**}$
対照	無添加	0.150 ± 0.009

Mean \pm S.E. (n=4), ** : $p < 0.01$ vs control (Student's t-test)

表 3 から、被検化合物は、優れた骨形成促進作用を有することが分かる。

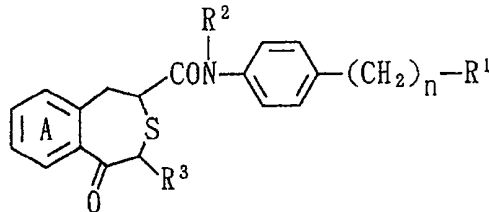
産業上の利用可能性

- 本発明の化合物またはその塩は、強力な骨形成促進作用、軟骨形成促進作用、
- 5 軟骨破壊抑制作用、軟骨細胞分化誘導促進作用を有し、しかも安定性、吸収性（特に、経口吸収性）、体内利用性等の臨床上有用な性質に優れているので、骨疾患や軟骨疾患、たとえば、骨粗鬆症、骨折、軟骨欠損症、軟骨が関与する慢性関節リウマチ、軟骨が関与する変形性関節炎の予防ならびに治療に有用である。

請求の範囲

1. 式

5

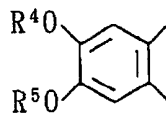


10 [式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^1 は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 R^2 および R^3 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 n は0～3の整数を、それぞれ示す。]で表わされる化合物またはその塩。

2. 環Aが、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、式： $-O-(CH_2)_m-O-$ （式中、 m は1～4の整数を示す）で表わ
15 されるアルキレンジオキシ基および C_{1-10} アルキルチオ基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり、 R^2 および R^3 がそれぞれ水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはフェニル基である請求項1記載の化合物。

3. 環Aが、式

20



25 [式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子または C_{1-10} アルキル基を示すかまたは R^4 および R^5 が一緒になって C_{1-4} アルキレン鎖を形成してもよい。]で表わされる基であり、 R^2 および R^3 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基である請求項1記載の化合物。

4. R^1 で表わされる置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における非芳

香族複素環基が、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5～6員非芳香族複素環基である請求項1記載の化合物。

5. 5～6員非芳香族複素環基が、少なくとも1個の窒素原子を含む5～6員非芳香族複素環基である請求項4記載の化合物。

5 6. 5～6員非芳香族複素環基における5～6員非芳香族複素環が、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、ペペリジン、ペペラジン、チオモルホリンまたはモルホリンである請求項5記載の化合物。

7. R^1 で表わされる置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における置換基が1～3個のハロゲン原子、ヒドロキシもしくはオキソ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アシル、アミノ、モノーもしくはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルである請求項1記載の化合物。

8. R^2 が水素原子であり、 R^3 が C_{1-3} アルキル基であり、 R^4 および R^5 が一緒
15 になって C_{1-2} アルキレン鎖を形成する請求項3記載の化合物。

9. R^2 および R^3 がそれぞれ水素原子であり、 R^4 および R^5 がそれぞれ C_{1-3} アルキル基である請求項3記載の化合物。

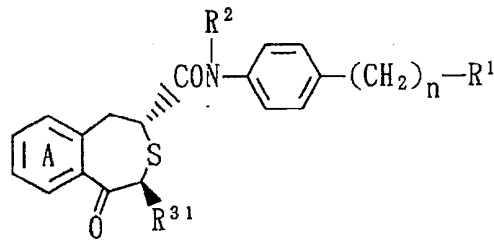
10. N-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラ
ヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエ
20 ピン-2-カルボキサミド、

N-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)フェニル]-1,
2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ
-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド、もしくは

25 N-[4-(2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル)フェニル]-1,
2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ
-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドまたはそれらの塩。

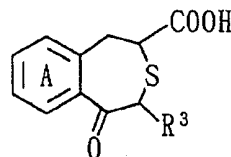
11. 式

5



[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^1 は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^{31} は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 n は0～3の整数を、それぞれ示す。] で表わされる光学活性化合物またはその塩。

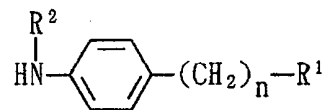
10 12. 式



15

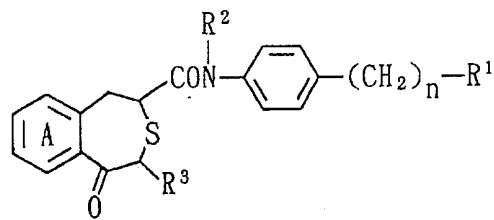
[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^3 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、それぞれ示す。] で表わされる化合物もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩と、式

20



[式中、 R^1 は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 n は0～3の整数を、それぞれ示す。] で表わされる化合物もしくはそのアミノ基における反応性誘導体またはそれらの塩とを反応させることを特徴とする式

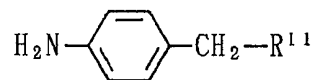
5



[式中の各記号は前記と同意義を有する。] で表わされる化合物またはその塩の製造法。

13. 式

10

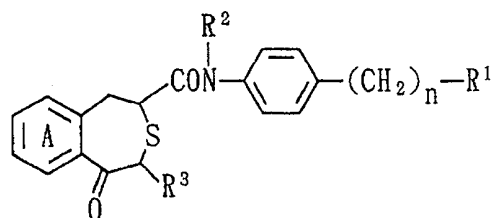


[式中、R¹¹はピロリジニル、ジオキソピロリジニル、ピペリジニル、モノもしくはジオキソピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、1-メチル-ジオキソイミダゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソテトラヒドロイソチアゾリジニル、モノもしくはジオキソオキサゾリジニルまたはジオキソオキサジアゾリジニルを示す。] で表わされる化合物またはその塩。

14. 請求項1に記載の化合物のプロドラッグまたはその塩。

15. 式

25



[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R²およびR³はそれぞれ水素原子または置換基

を有していてもよい炭化水素基を、 n は0～3の整数を、それぞれ示す。] で表わされる化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

16. 骨形成促進剤である請求項15記載の医薬組成物。
17. 骨疾患の予防・治療剤である請求項15記載の医薬組成物。
- 5 18. 骨折の予防・治療剤である請求項15記載の医薬組成物。
19. 軟骨疾患予防・治療剤である請求項15記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04269

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ C07D417/12, 495/04, A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ C07D417/12, 495/04, A61K31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 8-231569, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 August, 1996 (10.08.96), & JP, 9-183784, A & EP, 719782, A1, & AU, 9540963, A1	1, 2, 11, 12, 14-19
Y	& CA, 2166152, A & FI, 9506273, A	3
A	& NO, 9505305, A & HU, 74562, A & BR, 9506098, A & CN, 1131669, A	4-10
Y	JP, 3-232880, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 16 October, 1991 (16.10.91), Claims; & EP, 376197, A & FI, 9900541, A & BR, 1100352, A & CA, 2006723, A & NO, 8905267, A & FI, 8906289, A & DK, 8906567, A & AU, 8947320, A & CN, 1045106, A & US, 5071841, A	3

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
24 November, 1999 (24.11.99)

Date of mailing of the international search report
07 December, 1999 (07.12.99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04269

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Among the inventions of claims 1 to 19, a group of inventions of claim 1 to 12 and 14 to 19 pertains to compounds represented by the structural formula of claim 1 to 11, while the invention of claim 13 pertains to intermediate compounds for the preparation of the compounds of claim 1 or 11. Although the compounds of claims 1 to 12 and 14 to 19 and the intermediate compounds of claim 13 have a common chemical structure constituted of a benzene ring, a nitrogen atom bonded to the ring and a nonaromatic heterocycle bonded thereto via a C₀-C₃ alkyl group at the position para to the nitrogen atom, compounds having such a chemical structure are considered as being publicly known ones in the light of the fact that the number of carbon atoms of the alkyl group and the kind of the nonaromatic heterocycle are specified in claim 13. Accordingly, the above common chemical structure is not an important chemical structural element, so that this application does not comply with the requirement of utility of invention. Thus, this application contains two inventions, i.e., a group of inventions of claims 1 to 12 and 14 to 19 and the invention of claim 13.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims and 14 to 19 and the invention of claim 13.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04269

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 4-364179, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 16 December, 1992 (16.12.92), Claims; & EP, 460488, A & CA, 2043468, A & US, 5158943, A & JP, 9-176154, A	3

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl⁹ C07D417/12, 495/04, A61K31/55

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl⁹ C07D417/12, 495/04, A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 8-231569, A (武田薬品工業株式会社), 10. 8 月. 1996 (10. 08. 96) & JP, 9-183784, A & EP, 719782, A1 & AU, 9540963, A1 &	1, 2, 11, 12, 14-19
Y	CA, 2166152, A & FI, 9506273, A &	3
A	NO, 9505305, A & HU, 74562, A & BR, 9506098, A & CN, 1131669, A	4-10

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>
--	---

国際調査を完了した日 24. 11. 99	国際調査報告の発送日 07.12.99
--------------------------	-------------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保	4 P 9159
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-19 に記載された発明のうち、請求の範囲 1-12, 14-19 に記載された発明は請求の範囲 1 又は 11 に記載された構造式で表される化合物に関する発明、請求の範囲 13 に記載された発明は上記請求の範囲 1, 11 に記載された化合物の製造中間体化合物に関する発明と認められるが、両者はベンゼン環に互いにパラ位に結合する窒素原子、0-3 の炭素原子を有するアルキル基を介する非芳香族複素環を共通する化学構造として有するものであるが、請求の範囲 13 では上記アルキル基の炭素数、非芳香族複素環の種類を特定していることからみて上記共通の化学構造を有する化合物は公知であるものと認められるから、かかる構造が重要な化学構造要素であるとは認められず、本出願は単一性を有しない。したがって、本出願は請求の範囲 1-12, 14-19 と同 13 の 2 つの発明を包含する。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1-12, 14-19

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 3-232880, A (武田薬品工業株式会社), 16. 1 0月. 1991 (16. 10. 91), 請求の範囲& EP, 376197, A&FI, 9900541, A& BR, 1100352, A&CA, 2006723, A& NO, 8905267, A&FI, 8906289, A& DK, 8906567, A&AU, 8947320, A& CN, 1045106, A&US, 5071841, A	3
Y	JP, 4-364179, A (武田薬品工業株式会社), 16. 1 2月. 1992 (16. 12. 92), 請求の範囲& EP, 460488, A&CA, 2043468, A& US, 5158943, A&JP, 9-176154, A	3